5 - Thải trừ

Mục tiêu:

1. Tb các cơ chế thải trừ thuốc qua thận, phân tích các yếu tố ảnh hưởng đến thải trừ thuốc qua thận.

2. Tb các cơ chế thải trừ thuốc qua mật, ý nghĩa của chu trình gan ruột với tác dụng của thuốc.

3. Tb khái niệm, công thức tính, ý nghĩa: Cl, hệ số chiết tách ở gan, thời gian bán thải.

Đại cương

- Bài xuất là khái niệm để chỉ tình trạng bất hoạt thuốc rồi thải ra ngoài, được chia thành 2 giai đoạn:

+ Chuyển hóa: Là qt biến đổi chất mẹ thành sản phẩm không còn hoạt tính. Chất chuyển hóa thường không còn tác dụng dược lý nhưng vẫn còn trong cơ thể.

+ Thải trừ: Là qt thải loại hẳn thuốc ra ngoài cơ thể. Bắt đầu từ ngay khi thuốc xâm nhập vào cơ thể.

- Thuốc có thể được thải trừ nguyên dạng hoặc dưới dạng đã chuyển hóa và trong quá trình thải trừ vẫn có thể gây ra t/d dược lý hoặc gây độc đối với nơi thải trừ. Vd: natri benzoat thải trừ qua dịch phế quản gây long đờm, dạng acetyl hóa của các sulfamid gây tổn thương ống thận.

- **Các con đường thải trừ thuốc:** Da, mồ hôi, thận, tiêu hóa, hô hấp, sữa mẹ…

+ Chất phân cực → Thải trừ qua thận.

+ Chất phân tử lượng lớn → Thải trừ qua mật.

+ Chất khí, chất lỏng bay hơi → Thải trừ qua phế nang.

- 1 thuốc có thể được thải trừ bởi nhiều đường khác nhau, nhưng mỗi thuốc đều có đường thải trừ chủ yếu của mình tùy thuộc vào cấu trúc hóa học, tính chất lý hóa của thuốc, dạng bào chế, đường dùng.

I. Quá trình thải trừ

1. Thải trừ thuốc qua thận

- Là con đường thải trừ quan trọng nhất (90% thuốc được thải trừ qua đường này).

- Thông thường, phần không liên kết với protein huyết tương của các chất tan/nước được thải trừ qua thận theo cơ chế:

+ Lọc qua cầu thận: cơ chế thải trừ chủ yếu

+ Bài tiết qua ống thận

+ Tái hấp thu ở ống thận

=> Thải trừ qua thận = Lọc cầu thận + Bài tiết ở ống thận – Tái hấp thu ống thận

1.1. Lọc ở cầu thận

- Điều kiện thuốc lọc qua cầu thận:

+ KTPT nhỏ, không tích điện.

+ Thuốc ở dạng tự do không liên kết với protein huyết tương.

- Yếu tố ảnh hưởng:

+ Dược chất: KTPT nhỏ, không tích điện; cấu trúc 3 chiều của phân tử thuốc nhỏ, ở dạng tự do không liên kết với protein.

+ Chức năng thận: Tốc độ lọc cầu thận (GFR) → Phụ thuộc mức độ lọc cầu thận:

- Đánh giá mức độ lọc cầu thận – sử dụng độ thanh thải creatinin do creatinin:

+ Được giáng hóa chủ yếu ở cơ, không bị chuyển hóa ở gan

+ Lọc hoàn toàn ở thận, không lk với protein, không được bài tiết, không được tái hấp thu ống thận.

=> Creatinin thải trừ chủ yếu qua lọc cầu thận => Có thể sử dụng độ thanh thải creatinin để đánh giá chức năng lọc cầu thận.

+ Công thức tính độ thanh thải creatinin:

+ Độ thanh thải creatinin bình thường 120 ml/min.

- Các thuốc thải trừ nhiều bằng cơ chế lọc/cầu thận: digoxin, procainamid, thuốc lợi tiểu, KS aminosid

1.2. Bài tiết ở ống thận

- Thuốc không qua được màng lọc cầu thận → Bài tiết ở ống lượn gần theo cơ chế vận chuyển tích cực. Chất mang được chia thành 2 loại: 1 loại v/c các chất có bản chất là acid yếu, 1 loại v/c các chất có bản chất là base yếu.

- Hệ vận chuyển này có tính đặc hiệu thấp nên khi dùng 2 thuốc có cấu trúc tương tự thì cạnh tranh có thể xảy ra. Vd: Cạnh tranh giữa probenecid với penicillin G (hoặc amoxicillin) → Giảm thải trừ của penicillin G (amox).

- Ở trẻ sơ sinh và trẻ đẻ non, hệ vận chuyển này chưa hoàn thiện.

1.3. Tái hấp thu ở ống thận: Thuốc từ dịch lọc, tái hấp thu lại máu.

- Cơ chế tái hấp thu:

+ Vận chuyển tích cực.

+ Khuếch tán thụ động: phụ thuộc:

- Đặc tính của thuốc: kích thước phân tử, hệ số phân bố dầu/nước, mức độ ion hóa (vai trò của pKa dược chất và pH nước tiểu).
- Diện tích và thời gian tiếp xúc.
- Chênh lệch nồng độ thuốc 2 bên màng.

- **Ứng dụng:** Trong ngộ độc thuốc cần giảm tái hấp thu bằng cách thay đổi pH nước tiểu để tăng dạng ion hóa của thuốc trong lòng ống thận → Giảm lượng tái hấp thu → Tăng thải trừ. Vd:

+ Giải độc phenobarbital (acid yếu) bằng cách kiềm hóa nước tiểu bằng $NaHCO_3$ vì: $NaHCO_3$ kiềm hóa nước tiểu → Tăng dạng ion hóa…

+ Giải độc strychnin (base yếu) bằng NH_4Cl.

1.4. Ứng dụng lâm sàng của thải trừ thuốc qua thận

- Thời gian và cường độ td của nhiều thuốc ảnh hưởng bởi chức năng thận => Đ/g chức năng thận.

- Thuốc không được thải trừ qua thận (gan…) nhưng chất chuyển hóa có độc tính và được thải trừ qua thận thì cần quan tâm chức năng thận. Vd: Allopurinol (điều trị gout) thải trừ chủ yếu qua gan được chuyển hóa thành oxypurinol có độc tính và được thải trừ qua thận.

- Hiệu chỉnh liều trong suy thận: Đánh giá chức năng thận bằng $Cl_{creatinin}$

+ Giảm liều

+ Giãn cách thời gian đưa thu: T1/2

+ Phối hợp 2 cách trên

2. Thải trừ qua mật

- Thuốc được vận chuyển từ gan vào mật theo cơ chế vận chuyển tích cực dưới dạng nguyên vẹn hoặc dẫn chất chuyển hóa.

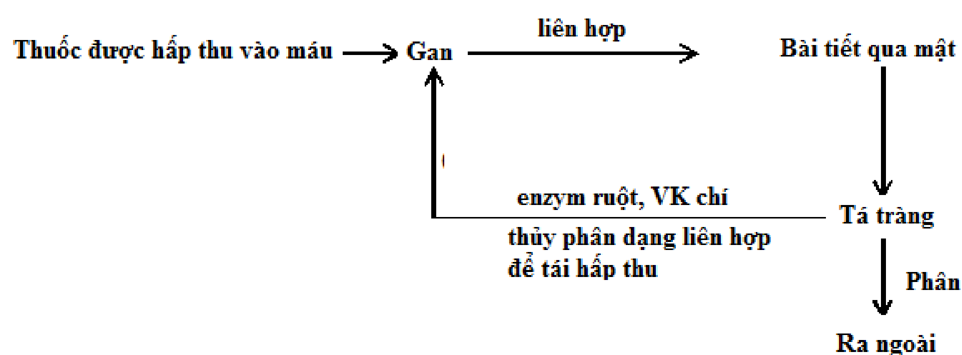
- Đặc điểm của thuốc/dẫn chất chuyển hóa đào thải qua mật:

+ KLPT lớn

+ Các chất liên hợp với glucuronic

+ Là cơ chất của hệ vận chuyển tích cực: Pgp…

- Chu kỳ gan - ruột: bảo quản các chất nội sinh (acid mật, vit D, acid folic, estrogen).



- Các thuốc có chu kì gan-ruột: Clopromazin, cloramphenicol, indomethacin, morphin, digitoxin…

- Ý nghĩa của chu kì gan – ruột:

+ Thuốc có chu kỳ gan – ruột → Thời gian tồn lưu dài hơn → Kéo dài tác dụng → Giảm được liều hoặc kéo dài được thời gian đưa thuốc.

+ Điều trị ngộ độc các thuốc trên bằng cách ức chế chu kỳ gan ruột. Vd: sử dụng nhựa gắn acid mật

+ Thận trọng: trẻ sơ sinh, người già do bài xuất qua mật giảm

II. Thông số dược động học đặc trưng của quá trính thải trừ

1. Độ thanh thải (Clearance – Cl)

1.1. Độ thanh thải toàn phần

- Độ thanh lọc, hệ số thanh thải Cl của cơ thể đối với một thuốc là thể tích dịch cơ thể (có chưa thuốc) được loại bỏ hoàn toàn thuốc đó trong một đơn vị thời gian (ml/phút, L/giờ)

- Độ thanh thải là thông số kết nối tốc độ thải trừ với nồng độ của thuốc.

- Độ thanh thải toàn phần = thể tích máu hay huyết tương được loại bỏ hoàn toàn hoạt chất đó trong một đơn vị thời gian (ml/phút, L/giờ)

- Ý nghĩa:

+ Tính tốc độ thải trừ thuốc ra khỏi cơ thể: $V = Cl \times C_p$

+ Tính nồng độ thuốc ở trạng thải ổn định (Css) khi biết tốc độ truyền tĩnh mạch liên tục K_0

1.2. Độ thanh thải cơ quan

$$Cl_T = Cl_R + Cl_H + Cl_{\text{cơ quan khác}} \approx Cl_R + Cl_H$$

- Độ thanh thải cơ quan: Là thể tích máu/huyết tương cơ quan loại bỏ hoàn toàn chất đó trong một đơn vị thời gian.

- Công thức: Cl = Q*E

Q: Lưu lượng máu qua cơ quan thải trừ.

E: Hệ số chiết tách (tỉ lệ thuốc được thải trừ bởi cơ quan khi thuốc đi qua cơ quan đó).

a. Độ thanh thải của thận:

- Độ thanh thải thận: $Cl_R = Cl_{\text{lọc}} + Cl_{\text{bài xuất}} - Cl_{\text{tái hấp thu}}$

Cl_{cr} = 120 ml/phút

+ $Cl_R > Cl_{cr}$ => Thuốc được lọc ở cầu thận và bài tiết ở ống thận

+ $Cl_R < Cl_{cr}$ => Thuốc được lọc ở cầu thận và tái hấp thu ở ống thận

+ $Cl_R = Cl_{cr}$ => Thuốc được lọc ở cầu thận hoặc lọc ở cầu thận, bài xuất = tái hấp thu ở ống thận

- Thanh thải lọc ở cầu thận ($Cl_{\text{lọc}}$)

+ Tốc độ lọc cầu thận (GFR) = 120ml/phút

+ Chỉ có dạng tự do của thuốc trong huyết tương mới được lọc

+ Mối tương quan giữa tỷ lệ thuốc dạng tự do và Cl_R: Tỉ lệ thuận.

+ Thanh thải thận (Cl_R) tỷ lệ thuận với thanh thải creatinin bệnh nhân (Cl_{cr}) => Có thể dùng Cl_{cr} dự đoán Cl_R của 1 số thuốc.

b. Độ thanh thải gan (Cl_{gan} do: khả năng chuyển hóa, đào thải qua mật quyết định → khó xác định)

- Độ thanh thải của một thuốc của gan = Thể tích máu/huyết tương trong cơ quan loại bỏ hoàn toàn chất đó trong một đơn vị thời gian (ml/phút)

- Hệ số chiết tách gan (E_H) biến thiên từ 0-1 và ý nghĩa.

+ $E_H > 0,7$ => Quá trình thải trừ rất có hiệu quả, Cl_{gan} gần tương đương với lưu lượng máu qua gan:

- Thanh thải gan chủ yếu phụ thuộc lượng máu qua gan => Thay đổi lưu lượng máu qua gan → Thay đổi thanh thải gan.
- Không nhạy cảm với hiện tượng cảm ứng/ức chế enzym và tỷ lệ lk protein huyết tương. Đường uống có thể bị ảnh hưởng, đường tiêm tĩnh mạch không bị ảnh hưởng.

+ $E_H < 0,3$ => Quá trình thải trừ qua gan kém hiệu quả, Cl_{gan} thấp hơn nhiều lưu lượng máu qua gan

- Thanh thải gan chủ yếu phụ thuộc vào nồng độ thuốc ở dạng tự do => Thay đổi nồng độ thuốc ở dạng tự do → Thay đổi thanh thải gan.
- Nhạy cảm với hiện tương cảm ứng/ức chế enzym. Đường uống và tiêm TM bị ảnh hưởng.

+ Mối liên hệ giữa E_H và sinh khả dụng của thuốc:

$$F=(1 - F') . (1- E_H)$$

F’: tỉ lệ thuốc bị mất khi hấp thu tại ruột

E_H: hệ số chiết tách gan.

4. Thời gian bán thải

- Là thời gian cần thiết để nồng độ thuốc trong huyết tương giảm đi còn một nửa.

- Ý nghĩa của thời gian bán thải:

+ Xác định thời gian cần thiết để thuốc đạt nồng độ ổn định và thải trừ ra khỏi cơ thể

- Sau 3 T1/2: Thuốc đạt nồng độ ổn định 90%, sau 5 T1/2 thuốc đạt nồng độ ổn định 99%.
- Sau 5 T1/2: Thuốc thải trừ 90%, sau 7 T1/2: Thuốc thải trừ 99%

+ Xác định nhịp đưa thuốc:

- Nồng độ thuốc trung bình ở trạng thái ổn định nằm trong khoảng điều trị
- Tỷ lệ Cmax/Cmin thuốc thích hợp.

- T1/2 không ảnh hưởng đến thời gian dùng thuốc nếu cơ chế tác dụng là ức chế không hồi phục (omeprazon: ức chế bơm proton).